

## BEST AVAILABLE COPY

XP-002356630

c:\epodata\scaleplogfrs\12852.log

1/1 - (C) FILE CAPLUS  
 AN - 1989:213348 CAPLUS  
 DN - 110:213348  
 ED - Entered STN: 10 Jun 1989  
 TI - Preparation of alanylproline derivatives usable in the drug industry  
 IN - Fodor, Tamas; Fischer, Janos; Stefko, Bela; Dobay, Laszlo  
 PA - Richter, Gedeon, Vegyeszeti Gyar Rt., Hung.  
 SO - Hung. Teljes, 16 pp.  
 CODEN: HUKYBU

DT - Patent  
 LA - Hungarian  
 IC - ICM C07K005-06  
 CC - 34-3 (Amino Acids, Peptides, and Proteins)  
 Section cross-reference(s): 63

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN - HU44578	A2		19860328 HU 1986-2688	

19860627

HU196834 B 19890130  
 19860627  
 PRAT- HU 1986-2688

## CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
HU 44578	ICM	C07K005-06

OS - MARPAT 110:213348

SI

AB Title compds. (I; R = H, protective group; R1 = alkyl, alkylamino) are  
 prepd. by redn. of the dihydrofuranone derivs. II. N-[5(R)-Phenyldihydro-  
 2(3H)furanon-3(S)-yl]-(S)-alanyl-(S)-proline benzyl ester-HCl (prepn.  
 given) was hydrogenated in MeOH, over Pd/charcoal, to give  
 N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl-(S)-proline.  
 ST alanylproline deriv prepn drug; dipeptide prepn drug; prolylalanine deriv  
 prepn drug  
 IT 15121-89-8  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (condensation of, with dipeptide deriv.)  
 IT 32489-85-3  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (condensation of, with ethylphenylloxobutanoate)  
 IT 120521-92-8  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (cyclization of)  
 IT 105441-31-4 105441-32-5 105499-23-8 105499-24-9 120521-91-7  
 120521-93-9  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (hydrogenolytic ring opening of)  
 IT 105441-36-9P 105499-28-3P  
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT

30.11.2005 17:16:05

(Reactant or reagent)  
 (prepn. and cyclization of)

IT 105441-35-8P  
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT  
 (Reactant or reagent)  
 (prepn. and hydrogenation of)

IT 105441-34-7P 105441-37-0P 105499-30-7P 120439-28-5P  
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT  
 (Reactant or reagent)  
 (prepn. and hydrogenolytic ring opening of)

IT 76420-72-9P 76547-98-3P, Lisinopril 120439-27-2P  
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
 (prepn. of)

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

SZOLGALATI TALÁLMÁNY

A bejelentés napja: (22) 1986. VI. 27. (21) 2688/86

A közzététel napja: (41)(42) 1988. III. 28.

Megjelent: (45) 1989. 09. 04.

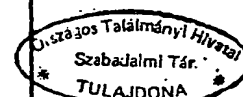
(11)

196834

B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 K 5/06



Feltaláló(k): (72)

dr. Fodor Tamás,	30%
dr. Fischer János,	30%
Steffó Béla,	10%
Dobay László,	30%
Budapest, HU	

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, HU

(54)

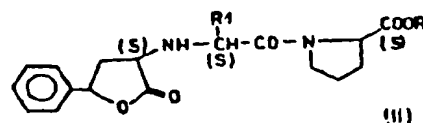
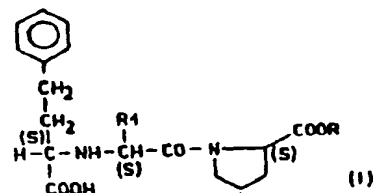
Eljárás N-terminálisán 1-karboxi-alkil-csoportot tartalmazó  
dipeptid-származékok és savaddíciós sóik előállítására

## (57)KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű dipeptid-származékok és savaddíciós sóik előállítására – ahol az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,

R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal védett, – oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját – mely képletben R és R1 jelentése a tárgyi körben megadott – iners oldószerben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat kívánt esetben eltávolítjuk.



A találmány tárgya új eljárás N-terminálásán 1-karboxi-alkil-csoportot tartalmazó dipeptidok és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil- vagy benzilcsoportot jelent,

R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal védett.

Az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak, amely hatás az angiotenzinkonvertáló enzim gátlásán alapszik.

Abban a konkrét esetben, ha az (I) általános képletben R jelentése hidrogénatom és R1 jelentése metilcsoport, az enalaprilát nevű vegyületről van szó, amely az enalapril néven ismert gyógyszeralapanyag metabolitja, de önmagában is hatásos és használt gyógyszeralapanyag. (A.A.Patchett, F.H.Cordes: Advances in Enzymology, Ed.A.Meister, Vol. 57, 1-84 old., John Wiley and Sons, New York, 1985.)

Abban a konkrét esetben, ha R jelentése hidrogénatom és R1 jelentése 4-amino-butil-csoport, a lisinopril nevű gyógyszeralapanyagról van szó.

Az 12401 számú európai szabadalmi leírás két példában mutatja be az enalaprilát előállítását. A 24. példában 2-oxo-4-fenil-vajsavat négyszeres moláris mennyiségben visznek reakcióba (S)-alanil-(S)-prolin dipeptiddel nátrium-acilano-bórhidrid segítségével és ioncserélő kromatográfiával 47%-os termeléssel kapják az R,S,S és az S,S,S diasztereomerek keverékét. A diasztereomer keveréket egy újabb oszlopkromatográfiás lépés során választják szét komponenseire (25. példa) és így mindössze 27%-os kitermeléssel sikerül a kívánt S,S,S diasztereomer elkülönítése. A két lépést együtt figyelembe véve az összkitermelés 12,7%-os.

A fenti szabadalmi leírás 57/1, 57/b és 119. példája foglalkozik lisinopril előállításával. Az eljárás a fenti enalaprilát úttal teljesen analóg, így a lisinopril előállítása szintén körülményes és rossz nyeredéssel hajtható végre. A szabadalomban nincsenek konkrét adatok, de a szerzők részletesen ismertetik eljárásukat az alábbi közleményben: M.T.Wu és munkatársai: J.Pharm. Sci. 74. 352 (1985). Eszerint ötszörös moláris mennyiségben reagáltatnak 2-oxo-4-fenil-vajsavat N<sup>ε</sup>-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolinnal nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében, ioncserélő oszlopkromatográfiás útján 87%-os kitermeléssel izolálják a diasztereomer komponenseket 1:1 arányban tartalmazó terméket, melyet előzetes oszlopkromatográfiás tisztítás után ioncserélő kromatográfiás lépésben választanak szét komponenseire. Így 25%-os kitermeléssel jutnak el a diasztereomer keverékből a kívánt S,S,S diasztereomerhez. Az összkitermelés a két lépést figyelembe véve alig haladja meg az enalaprilátét.

A 79521 sz. európai szabadalmi leírásban az (S)-alanil-(S)-prolin és az N<sup>ε</sup>-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin dipeptidok N-alkilálást 2-oxo-4-fenil-vajsavval kálium-cianid jelenlétében végzett Strecker-szintézissel hajtják végre. Az eljárás nagy hátránya, hogy a diasztereomerek most is 1:1 arányban képződnek és azok elkülönítése csak bonyolult oszlopkromatográfiás úton lehetséges. Az eljárás további hátránya a veszélyes kálium-cianid használata.

Célul tűztük ki, hogy találmányunkkal a fent ismertetett hátrányos vonások nagy részét kiküszöböl-

juk.

A találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű dipeptid származékok és savaddíciós sóik előállítására

— ahol az (I) általános képletben

R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil- vagy benzilcsoportot jelent,

10 R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butil-csoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal védett, — oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — mely képletben R és R1 jelentése a tárgyi körben megadott — iners oldószerben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat kívánt esetben eltávolítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek soképzésre alkalmas N atomjaikra szeretlen vagy szerves savakkal sókat alkothatnak.

20 Ha R hidrogénatomot jelent, akkor a szabad C-terminális karboxilcsoport szeretlen vagy szerves bázisokkal sókat alkothat.

Ha az előállítás során az (I) általános képletű vegyület sóját kapjuk, akkor abból az (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módszerekkel felszabadíthatjuk.

25 Az (I) általános képletű vegyületben található három kiralitáscentrum mindegyike S konfigurációjú.

A találmány szerinti eljárás értelmében egy (II) általános képletű új vegyületből vagy sójából indulunk ki.

30 A (II) általános képletű vegyületek előállítását a 192914 lajstromszámú magyar szabadalmi leírás ismerteti. Eszerint a (III) általános képletű vegyületek — mely képletben R és R1 jelentése a fentiekben megadottak megegyezik, R2 jelentése pedig 1—4 szénatomos alkilcsoport — R,S,S,S és S,S,S,S diasztereomereinek, vagy ezek sóinak tetszőleges arányú keverékét sav jelenlétében ciklizáljuk. A ciklizált ecetsav, trifluorecetsav, vagy hasonló ciklizáló reagens jelenlétében, iners oldószerben, 20—100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

40 A (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállítását a 8. példában ismertetjük részletesebben.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű alkil-amino-furanon-származékok vagy sóik katalitikus hidrogénezésével egyszerűen, 90% feletti kitermeléssel lehet előállítani.

45 A (II) általános képletű vegyületben négy kiralitáscentrum található. Ezek közül a furanon-gyűrű 5-ös számú szénatomján található kiralitáscentrum konfigurációja közömbös, mivel ez a kiralitáscentrum a reakció során megszűnik. (Az ábrákon a közömbös kiralitáscentrumokat nem jelöltük.) A lényeg az, hogy a kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű furanon-dipeptidok tartalmazzák a termékben lévő S,S,S konfigurációt, így a diasztereomerek szétválasztására nincs szükség, ezáltal a kitermelési értékek jelentősen megnövekednek (95% körüliek).

50 55 60 A (II) általános képletű vegyületek előállítása során kiindulási anyagként használt (III) általános képletű vegyületek azon csoportja, melyeknél R1 jelentése metilcsoport, a 191093 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon előállított (IV) általános képletű vegyületekből — mely képlet-

ben R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> jelentése megegyezik a (III) általános képletű vegyületeknél alkalmazott jelölések jelentésével... onnagában ismert, közel kvantitatív (99-100%) kitermelést biztosító redukciós lépés segítségével állíthatók elő. Így a (IV) → (III) → (II) reakciólépések össztermelése mintegy 90%-os. A (III) általános képletű vegyületek azon csoportja, melyeknél R<sub>1</sub> jelentése 4-amino-butil-csoport, a fent ismertetett teljesen analóg úton állíthatók elő, melyet a 8. példa végén ismertetünk részletesen.

Aniennyiben az (I) általános képletű vegyületek előállítását az (S,S) konfigurációjú dipeptid részből kiindulva követjük nyomon (a 192914 és 191093 leírások, illetve a 8. példa végén leírtak alapján), a kitermelés értékek még akkor is 45-70% között mozognak, mely értékek lényegesen nagyobbak az ismert eljárások megfelelő értékeinél.

További előny, hogy az általunk javasolt eljárás enalaprilát esetén nem igényel kromatográfiás lépéseket. Lisinopril esetén az ioncserélő kromatográfia csak a lisinopril-só felszabadítása miatt szükséges, mivel az vízben kitűnően oldódó vegyület és abból szerves oldószerrel nem extrahálható ki.

Eljárásunk lényege egyetlen hidrogénezési lépés, amely igen enyhe körülmények között is (szobahőmérséklet, atmoszférikus nyomás) közel kvantitatív termeléssel végbemegy.

A reakciós módszerek közül a katalitikus hidrogénezést találtuk a legalkalmasabbnak a reakció végrehajtására. Katalizátorként valamely platinafémet vagy fém-oxidot, elsősorban platinát vagy palládiumot alkalmazunk, alkalmazhatunk azonban Raney-nikkelt is. A katalizátort hordozóra (csontszén, kalcium-karbonát, bárium-szulfát stb.) felvitt formában alkalmazzuk.

A reakciót iners szerves oldószerben, például alkanolok, alifás vagy aromás szénhidrogének, éter, észter jelenlétében, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végezzük. A reakcióidő rendkívül rövid, általában 30 perc elegendő a folyamat véghezviteléhez.

Amennyiben a kapott (I) általános képletű vegyület vagy sója kristályosítással vagy extrakciós módszerekkel nem nyerhető ki a reakcióelegyből, akkor kromatográfiás, előnyösen ioncserélő oszlopkromatográfiás módszer segítségével kaphatjuk meg a kívánt terméket.

Ha a kiindulási (II) általános képletű vegyület R helyén hidrogénatomot tartalmaz, akkor R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű terméket nyerünk.

Ha R helyén valamely a peptidkémiában használatos védőcsoport áll, akkor ezt az (I) általános képletű vegyület is tartalmazhatja, melyből a kérdéses védőcsoport adott esetben önmagában ismert módon, elsősorban trifluorecetsavas vagy sósav-dioxános megbontással eltávolítható.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal szemléltetjük anélkül, hogy igényünk a példákra korlátoznánk.

1. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)  
3,46 g (0,01 mól) N-5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolint 60 ml metanolban

5

oldunk és 0,3 g 10%-os csontszén palládium katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. 1 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szűrjük, majd 0 °C hőmérsékletű metanollal mossuk. Az oldószeri lepároljuk.

10

Kitermelés: 3,27 g (94%) cím szerinti vegyület  
O.p.: 148-151 °C  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -67° (c = 1, 0,1 n sósav)

15

2. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)

3,46 g (0,01 mól) N-5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolint 60 ml metanolban oldunk és 0,3 g 10%-os csontszén palládium katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. 1 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szűrjük, majd 0 °C hőmérsékletű metanollal mossuk. Az oldószeri lepároljuk.

20

Kitermelés: 3,17 (92%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 148-151 °C  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -67° (c = 1, 0,1 n sósav)

25

3. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid

4,02 g (0,01 mól) N-5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilésztert 30 ml vízmentes etanolban oldunk és 0,4 g 10%-os csontszén palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. 1 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szűrjük, majd tanollal mossuk. Az etanolt vákuumban lepároljuk. A maradék olajat dietil-éterben oldjuk és sósav gáz bevezetésével a pH-értéket 4-esre állítjuk be, majd a kivált cimbén szereplő hidrogén-klorid sót kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk.

30

Kitermelés: 4,18 (95%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 91 °C (bomlás közben)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -63° (c = 1, metanol)

35

4. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid

4,38 g (0,01 mól) N-5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-kloridot 30 ml vízmentes katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. 1 mólekivalens hidrogén felvétele után (kb 30 perc) a katalizátort szűrjük, majd etanollal mossuk. Az etanolt vákuumban lepároljuk, a maradékot dietil-éter segítségével kristályosítjuk.

45

Kitermelés: 4,20 (95%) g cím szerinti vegyület  
O.p.: 91 °C (bomlás közben)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -63° (c = 1, metanol)

50

5. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)

A 3. vagy a 4. példa szerint előállított 4,4 g (0,01 mól) N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-kloridot 25 ml 5 n sósavas dioxánban oldunk és szobahőmérsékleten két órán át állni hagyjuk. Az oldószeri lepároljuk, a ma-

55

60

radékot vízben oldjuk és az oldat pH-értékét 3-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A kivált terméket szűrjük és kívánt esetben nyolcszoros mennyiségű vízből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 3,10 (90%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 148–151 °C

$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  (c 1,0, 1 n sósav)

6. példa

N-/5(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il/(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-klorid  
(A 7. példa kiindulási anyaga.)

5,16 g (0,01 mól) N-/1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-3-oxo-propil/(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot oldunk 30 ml metanolban és jeges-vizes hűtés közben kis részletekben hozzáadunk 1,1 g (0,02 mól) kálium-bórhidridet. Jeges hűtés közben 10 órán át keverjük, majd 10 ml 1 n sósavoldattal a redukáló reagens feleslegét elbontjuk. A reakcióelegyet ezután háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist szárítás után lepároljuk. A maradék 5,19 g olajat oldjuk 50 ml acetonnal, és hozzáadunk 0,01 mól 3 n sósavas etil-acetát oldatot és 1 ml jégcetetet, majd 60 °C-on melegítve 6 órán át a reakcióelegyet kevertetjük. A reakcióelegyet hűtjük, a kivált kristályos anyagot szűrjük, acetonnal mossuk.

Kitermelés: 3,00 (64%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 215–220 °C

7. példa

N-/1(S)-karboxi-3-fenil-propil/(S)-alanil-(S)-prolin (enalaprilát)

3,0 g (0,0063 mól) N-/5(R)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il/(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot 60 ml metanolban oldunk és 0,1 g 10%-os csontszénes palládium katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 2 mólekvalens hidrogén felvétele után (kb. 30 perc) a katalizátort szűrjük majd metanollal mossuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot oldjuk 20 ml vízben, az oldat pH-értékét 3-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal, majd a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A csapadékot metanollal átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,08 (94%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 148–151 °C

$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  (c = 1,0, 1 n sósav)

8. példa

Na-/1(S)-karboxi-3-fenil-propil/(S)-lizil-(S)-prolin (lisinopril)

0,48 g (0,001 mól) Na-/5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il/(S)-lizil-(S)-prolin-dihidrogén-kloridot 10 ml vízmentes etanolban oldunk és 0,05 g 10%-os csontszénes palládium katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 1 mólekvalens hidrogén felvétele után (kb. 40 perc) a katalizátort szűrjük majd etanollal mossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradék szilárd dihidrogén-klorid sót 1 ml desztillált vízben oldjuk és 5 ml Bio-Rad AG 50 W X 8 kationcsereelő gyanta segítségével a sót felszabadítjuk, majd a szabad bázist a gyantáról 2%-os piridines vízzel eluáljuk. Az eluátumot liofilizáljuk, majd a nyerterméket acetonnitrilből átkristályosítjuk. Kitermelés: 0,37 (88%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 162–165 °C

$[\alpha]_D^{25} = -24,2^\circ$  (c = 2, metanol)

5

A kiindulási anyag előállítása:

a.) Na-/1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-3-oxo-propil/-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter

10

3,99 g (0,01 mól) Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilésztert és 2,24 g (0,011 mól) E-etil-4-fenil-4-oxo-2-butenóat 30 ml etil-acetátban, 0–5 °C-on keverjük, majd 1,16 g (0,01 mól) maleinsavat hozzáadva 10 órán át 0 °C-on kristályosítjuk. A kivált terméket szűrjük, 10 ml 0 °C-os etil-acetáttal, majd 10 ml dietil-éterrel mossuk.

15

Kitermelés: 2,74 g (38%) g cím szerinti vegyület maleit sója

O.p.: 91–94 °C

$[\alpha]_D^{25} = -33,88^\circ$  (C = 1, metanol)

20

A kapott szilárd sót szöbchlometrikus mennyiségű K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vizes oldatában oldjuk, az oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázisról az oldószert lepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet 95%-os kitermeléssel kapjuk meg maleit sójából.

25

A peptidkomponens regenerálása

Az etil-acetátos anyalug pH-értékét 8-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, majd a szerves fázisról az oldószert lepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet 95%-os kitermeléssel kapjuk meg maleit sójából.

30

A peptidkomponens regenerálása

Az etil-acetátos anyalug pH-értékét 8-ra állítjuk be 8%-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd 0,56 g (0,062 mól) oxálsavat adunk az oldathoz és 0,01 g trietil-amin jelenlétében 6 órán át 60 °C-on kevertetjük. A kapott szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük. Kitermelés: 2,3 g (38%) Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter oxalát

40

O.p.: 160–162 °C

45

b.) Na-/5(R,S)-fenil-dihidro-2(3H)-furanon-3(S)-il/(S)-lizil-(S)-prolin-dihidrogén-klorid

6,03 g (0,01 mól) Na-/1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-3-oxo-propil/-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter 80 ml etil-acetátban oldunk, majd 3,34 ml (0,01 mól) 3 n sósavas etil-acetátot és 0,6 g 10%-os csontszénes palládiumot adunk hozzá. Szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük, 1 mólekvalens hidrogén felvétele után a katalizátort szűrjük, az etil-acetátot lepároljuk.

50

Kitermelés: 6,28 g (98%) Na-/1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-3-(R,S)-hidroxipropil/-Ne-terc-butoxikarbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butilészter-hidrogén-klorid.

55

A fenti diasztereomerosó elegyet 20 ml 6 n sósavas dioxánban oldjuk, majd szobahőmérsékleten keverjük 2 órán át. A sósavas dioxánt lepároljuk, a maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk, szűrjük, mossuk először dietil-éterrel, majd 40 °C-os forrpontú petrol-éterrel, végül exszikkátorban foszfor-pentoxid felett szárítjuk.

60

Kitermelés: 4,04 (85%) g cím szerinti vegyület

Rf: 0,59 (R,S,S,S-diasztereomer.2HCl)

0,65 (S,S,S,S-diasztereomer.2HCl)

196.534

futtatóelegy: etil-acetát n-butanol-jégecet.víz= 1:1:1

9. példa

N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-lizil-(S)-prolin (listinopril)

0,6 g (0,001 mól) N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butíleszter-hidrogén-kloridot 10 ml vízmentes metanolban oldunk és 0,06 g 10%-os csontszén-palládium katalizátor jelenlétében 1 mólekvalens hidrogén felvétele után (kb 40 perc) a katalizátort szűrjük, majd metanollal mossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott szilárd N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-N-terc-butoxi-karbonil-(S)-lizil-(S)-prolin-terc-butíleszter-hidrogén-klorid sót (Rf=0,59, piridin: jegecet.víz:etil-acetát=16:5:9:70) 5 ml 6N sósavas dioxánban oldjuk és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot 1 ml desztillált vízben oldjuk és 5 ml Bio-Rad AG 50 W X 8 kationcserélő gyantá segítségével a sót felszabadítjuk, majd a szabad bázist a gyantáról 2%-os piridines vízzel eluáljuk. Az eluátumot liofilizáljuk, majd a nyersterméket acetonitrilből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,36 (85%) g cím szerinti vegyület

O.p.: 162-165 °C

$[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$  (c = 2, metanol)

10. példa  
N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-klorid  
4,72 g (0,01 mól) N-1(S)-karboxi-3-fenil-propil-(S)-alanil-(S)-prolin-benzilészter-hidrogén-kloridot 70 ml metanolban oldunk és 0,15 g 10%-os csontszén-palládium katalizátor jelenlétében atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. 1 mólekvalens hidrogén felvétele után a katalizátort szűrjük, metanollal mossuk, az oldószert lepároljuk.  
Kitermelés: 4,65 (98%) g cím szerinti vegyület  
Rf: 0,33  
(futtatóelegy: piridin jegecet.víz:etilacetát = 15:5:9:70).

#### Szabadalmi igénypont

- 20 Eljárás (I) általános képletű dipeptid származékok és savaddíciós sóik előállítására  
— ahol az (I) általános képletben  
R hidrogénatomot, védőcsoportként terc-butil-, vagy benzilcsoportot jelent,  
R1 metilcsoportot vagy 4-amino-butilcsoportot jelent, mely adott esetben N-terc-butoxi-csoporttal védett, — a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — mely képletben R és R1 jelentése a tárgy körben megadott — iners oldószerben, atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel redukálunk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat kívánt esetben eltávolítjuk.

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

# BEST AVAILABLE COPY

196.834  
Nemzetközi osztályozás: C 07 K 5/06

